

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qarziba 4,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 4,5 mg Dinutuximab beta.
Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Dinutuximab beta in 4,5 ml.

Dinutuximab beta ist ein in einer Säugetierzelllinie (CHO) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellter chimärer (Mensch/Maus) monoklonaler IgG1-Antikörper.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Farblose bis leicht gelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Qarziba wird angewendet für die Behandlung von Hochrisiko-Neuroblastom bei Patienten im Alter von 12 Monaten und älter, die zuvor eine Induktions-Chemotherapie erhalten und zumindest eine partielle Remission erreicht haben, gefolgt von myeloablativer Therapie und Stammzelltransplantation. Außerdem wird es angewendet für Patienten mit rezidivierten oder refraktären Neuroblastomen mit oder ohne Residualerkrankung in der Anamnese. Vor der Behandlung eines rezidivierten Neuroblastoms sind jegliche aktiv progredienten Erkrankungen mithilfe anderer geeigneter Maßnahmen zu stabilisieren.

Bei Patienten mit einer rezidivierten/refraktären Erkrankung in der Anamnese sowie bei Patienten, bei denen nach der Erstlinientherapie kein vollständiges Ansprechen erreicht wurde, sollte Qarziba mit Interleukin-2 (IL-2) kombiniert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Qarziba ist auf die Anwendung im Krankenhaus beschränkt und darf nur unter der Aufsicht eines in der Anwendung onkologischer Therapien erfahrenen Arztes erfolgen. Es muss von einer medizinischen Fachkraft verabreicht werden, die darauf vorbereitet ist, schwere allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, in einer Umgebung zu behandeln, in der vollständige Reanimationsmaßnahmen sofort verfügbar sind.

Dosierung

Die Behandlung mit Qarziba besteht aus 5 aufeinanderfolgenden Zyklen zu je 35 Tagen. Die Einzeldosis wird anhand der Körper-

Empfohlene Dosisanpassungen für Dinutuximab beta

| Nebenwirkung | Schwere | Anpassung der Behandlung |
|--|---------------------------------|---|
| Jede | Schweregrad 1–2 | Infusionsrate auf 50 % reduzieren Nach Abklingen die Infusion mit der ursprünglichen Rate wiederaufnehmen |
| Überempfindlichkeitsreaktion | z. B. Hypotonie | Infusion unterbrechen und unterstützende Maßnahmen einleiten Nach Abklingen die Infusion mit der ursprünglichen Rate wiederaufnehmen |
| Geweitete Pupillen mit schwachem Lichtreflex +/- Photophobie | | Infusion unterbrechen Nach Abklingen die Infusion mit 50 % der Rate wiederaufnehmen |
| Jede | Schweregrad ≥ 3 | Infusion unterbrechen und unterstützende Maßnahmen einleiten Infusion mit 50 % der Rate fortsetzen, wenn UAW abklingt oder sich auf Grad 1–2 bessert Nach Abklingen wieder auf ursprüngliche Rate erhöhen |
| | Wiederkehrend | Infusion absetzen Bei Abklingen der UAW am nächsten Tag wiederaufnehmen |
| Überempfindlichkeitsreaktion | z. B. Bronchospasmus, Angioödem | Infusion unverzüglich unterbrechen und entsprechend behandeln (siehe Abschnitt 4.4) Behandlung für nachfolgende Zyklen wiederaufnehmen |
| Kapillarlecksyndrom | | Infusion unterbrechen und unterstützende Maßnahmen einleiten Mit 50 % der Rate fortsetzen, wenn UAW abklingt oder sich auf Grad 1–2 bessert |
| Zentrale Neurotoxizität | | Infusion unverzüglich unterbrechen, andere Einflussfaktoren ausschließen und entsprechend behandeln. Es liegen nur begrenzte Daten über die Wiederaufnahme der Behandlung vor und es können keine Empfehlungen ausgesprochen werden. |

oberfläche bestimmt und sollte insgesamt 100 mg/m² pro Zyklus betragen.

Es sind zwei Arten der Verabreichung möglich:

- eine kontinuierliche Infusion über die ersten 10 Tage eines jeden Zyklus (insgesamt 240 Stunden), mit einer täglichen Dosis von 10 mg/m²
- oder fünf täglich stattfindende Infusionen zu je 20 mg/m², verabreicht über 8 Stunden an den ersten 5 Tagen eines jeden Zyklus.

Wird IL-2 mit Qarziba kombiniert, ist es über 2 Zeiträume von je 5 aufeinanderfolgenden Tagen als subkutane Injektionen zu je 6 × 10⁶ IE/m²/Tag zu verabreichen, was in einer Gesamtdosis von 60 × 10⁶ IE/m² pro Zyklus resultiert. Der erste 5-tägige Zyklus sollte 7 Tage vor der ersten Infusion mit Dinutuximab beta beginnen; der zweite 5-tägige Zyklus sollte gleichzeitig mit der Infusion mit Dinutuximab beta beginnen (Tage 1 bis 5 eines jeden Zyklus mit Dinutuximab beta).

Vor Beginn der jeweiligen Behandlungszyklen sind die folgenden klinischen Parameter zu überprüfen, und die Behandlung sollte so lange verschoben werden, bis diese Werte erreicht sind:

- Pulsoximetrie > 94 % bei Raumluft
- ausreichende Knochenmarksfunktion: absolute Neutrophilenzahl ≥ 500/μl, Thrombozytenzahl ≥ 20.000/μl, Hämoglobin > 8,0 g/dl

- ausreichende Leberfunktion: Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST) < das 5-Fache der oberen Normgrenze (ULN)
- ausreichende Nierenfunktion: Kreatinin-Clearance oder glomeruläre Filtrationsrate (GRF) > 60 ml/min/1,73 m²

Dosisanpassung von Dinutuximab beta

Auf der Grundlage der ärztlichen Bewertung der Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Dinutuximab beta kann bei Patienten die Dosis um 50 % reduziert oder die Infusion vorübergehend unterbrochen werden. Damit einhergehend wird entweder der Infusionszeitraum verlängert oder, falls vom Patienten vertragen, kann die Infusionsrate auf bis zu 3 ml/h (kontinuierliche Infusion) erhöht werden, um die vollständige Dosis zu verabreichen.

Siehe Tabelle

Die Behandlung mit Dinutuximab beta sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn folgende Toxizitäten auftreten:

- Anaphylaxie Grad 3 oder 4
- länger anhaltende periphere motorische Neuropathie Grad 2
- periphere Neuropathie Grad 3
- Augentoxizität Grad 3
- Hyponatriämie Grad 4 (< 120 mmol/l) trotz angemessenen Flüssigkeitsmanagements
- wieder auftretendes Kapillarlecksyndrom bzw. Kapillarlecksyndrom Grad 4 (erfor-

dert die unterstützende Anwendung eines Beatmungsgeräts)

- schwere zentrale Neurotoxizität bis einschließlich Grad 3 oder 4, mit einem erheblichen anhaltenden neurologischen Defizit ohne erkennbaren Grund, rezidivierende Neurotoxizität Grad 1–3 und dauerhaftes neurologisches Defizit
- alle Grade von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom und transverser Myelitis

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Es liegen keine Daten zu Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Qarziba bei Kindern unter 12 Monaten sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Qarziba ist zur intravenösen Infusion bestimmt. Die Lösung ist über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter zu verabreichen. Weitere gleichzeitig intravenös verabreichte Substanzen sind über einen separaten Infusionskatheter zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.6).

Bei kontinuierlichen Infusionen wird die Lösung mit einer Infusionsrate von 2 ml pro Stunde (48 ml pro Tag) mithilfe einer Infusionspumpe verabreicht.

Bei 8-stündigen täglichen Infusionen wird die Lösung mit einer Rate von ca. 13 ml pro Stunde verabreicht.

Prämedikation sollte vor Beginn jeder Infusion (siehe Abschnitt 4.4) stets in Betracht gezogen werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Akute Graft-versus-host-Reaktion (GvHR), Grad 3 oder 4 oder chronisch „extended“ GvHR

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Schmerzen

Neuropathische Schmerzen treten in der Regel zu Beginn der Behandlung auf, und vor jeder Infusion mit Dinutuximab beta ist eine Prämedikation mit Analgetika, einschließlich intravenös zu verabreichender Opioide, erforderlich. Zur Schmerzbehandlung wird eine Dreifachtherapie mit Nicht-opioid-Analgetika (gemäß WHO-Leitlinien), Gabapentin und Opioiden empfohlen. Die Einzeldosen können stark variieren.

Nichtopioid-Analgetika

Während der Behandlung sollten durchgehend Nichtopioid-Analgetika, wie z. B. Paracetamol oder Ibuprofen, angewendet werden.

Gabapentin

Der Patient sollte ab 3 Tagen vor der Infusion mit Dinutuximab beta mit 10 mg/kg/Tag vorbehandelt werden. Die tägliche Dosis Gabapentin wird am darauffolgenden Tag auf 2 x 10 mg/kg/Tag (orale Anwendung) und am Tag vor dem Beginn der Infusion mit Dinutuximab beta sowie danach auf 3 x 10 mg/kg/Tag (ebenfalls orale Anwendung) erhöht. Die maximale Einzeldosis Gabapentin beträgt 300 mg. Dieses Dosierungsschema sollte so lange beibehalten werden, wie dies für den Patienten erforderlich ist.

Orales Gabapentin sollte nach der Entwöhnung von intravenösen Morphin-Infusionen, jedoch spätestens nach Ende der Behandlung mit Dinutuximab beta-Infusionen, ausgeschrieben werden.

Opioide

Die Behandlung mit Opioiden ist im Rahmen der Behandlung mit Dinutuximab beta Teil der Standardtherapie. Der erste Infusionstag und Zyklus erfordert in der Regel eine höhere Dosis als nachfolgende Tage und Zyklen.

- Vor der Einleitung einer kontinuierlichen intravenösen Morphin-Infusion sollte 2 Stunden vor der Infusion mit Dinutuximab beta eine Bolusinfusion mit 0,02 bis 0,05 mg/kg/Stunde Morphin begonnen werden.
- Anschließend wird eine Dosisrate von 0,03 mg/kg/Stunde gleichzeitig mit der Dinutuximab beta-Infusion empfohlen.
- Bei täglichen Infusionen mit Dinutuximab beta sollte die Morphin-Infusion nach Ende der Infusion mit Dinutuximab beta 4 Stunden lang mit einer verringerten Rate (z. B. 0,01 mg/kg/h) fortgesetzt werden.
- Bei einer kontinuierlichen Infusion ist es, abhängig vom Schmerzempfinden des Patienten, unter Umständen möglich, eine Entwöhnung von Morphin über einen Zeitraum von 5 Tagen durchzuführen, indem dessen Dosisrate stufenweise reduziert wird (z. B. auf 0,02 mg/kg/Stunde, 0,01 mg/kg/Stunde, 0,005 mg/kg/Stunde).
- Wenn über einen längeren Zeitraum als 5 Tage eine kontinuierliche Morphin-Infusion notwendig ist, sollte die Behandlung nach dem letzten Tag der Dinutuximab beta-Infusion allmählich um 20 % pro Tag reduziert werden.

Nach der Entwöhnung von intravenösem Morphin kann bei schweren neuropathischen Schmerzen orales Morphinsulfat (0,2 mg/kg bis 0,4 mg/kg alle 4 bis 6 Stunden) bei Bedarf verabreicht werden. Bei mäßigen neuropathischen Schmerzen kann orales Tramadol verabreicht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), anaphylaktischer Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen, können trotz der Anwendung einer Prämedikation auftreten. Das Auftreten einer schweren

infusionsbedingten Reaktion (einschließlich CRS) erfordert das sofortige Absetzen der Therapie mit Dinutuximab beta und macht unter Umständen eine Notfallbehandlung erforderlich.

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom manifestiert sich innerhalb von Minuten bis Stunden nach Einleitung der ersten Infusion und ist durch systemische Symptome wie Fieber, Hypotonie und Urtikaria gekennzeichnet.

Anaphylaktische Reaktionen können bereits innerhalb einiger Minuten nach der ersten Infusion mit Dinutuximab beta auftreten und gehen häufig mit Bronchospasmus und Urtikaria einher.

Prämedikation

Eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) sollte ca. 20 Minuten vor Beginn jeder Dinutuximab beta-Infusion durch intravenöse Injektion verabreicht werden. Es wird empfohlen, während der Dinutuximab beta-Infusion die Verabreichung des Antihistaminikums je nach Bedarf alle 4 bis 6 Stunden zu wiederholen.

Patienten sollten insbesondere während des ersten und zweiten Behandlungszyklus engmaschig auf Anaphylaxie und allergische Reaktionen hin überwacht werden.

Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen

Während der Verabreichung von Dinutuximab beta sollten Antihistaminika, Epinephrin (Adrenalin) und Prednisolon zur intravenösen Verabreichung am Krankenbett sofort verfügbar sein, um lebensbedrohliche allergische Reaktionen zu behandeln. Es wird empfohlen, dass die Behandlung für solche Reaktionen über einen intravenösen Bolus verabreichtes Prednisolon und über einen intravenösen Bolus verabreichtes Epinephrin (Adrenalin) – einmal alle 3 bis 5 Minuten nach Bedarf entsprechend dem klinischen Ansprechen – umfasst. Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion im Bronchial- und/oder Lungenbereich wird eine Inhalation mit Epinephrin (Adrenalin) empfohlen, die entsprechend dem klinischen Ansprechen alle 2 Stunden wiederholt werden sollte.

Kapillarlecksyndrom (CLS)

CLS ist gekennzeichnet durch Verlust des Gefäßtonus und Extravasation von Plasmaproteinen und -flüssigkeit in den extravaskulären Raum. CLS entwickelt sich in der Regel innerhalb von Stunden nach Einleitung der Therapie, während klinische Symptome (d. h. Hypotonie, Tachykardie) Berichten zufolge nach 2 bis 12 Stunden auftreten. Die Herz-Kreislauf-Funktion und die Atemwegsfunktion müssen sorgfältig überwacht werden.

Neurologische Erkrankungen des Auges

Da Dinutuximab beta an Zellen des Sehnervs bindet, können Augenerkrankungen auftreten. Bei beeinträchtigter Akkommodation des Auges, die durch das Tragen einer Brille korrigierbar ist, ist keine Dosisanpassung erforderlich, solange diese Beeinträchtigung als tolerierbar angesehen wird. Bei Patienten mit Augentoxizität Grad 3 (d. h. subtotaler Sehverlust gemäß der Toxi-

zitätsskala) muss die Behandlung unterbrochen werden. Wenn Augenprobleme auftreten, sollte der Patient unverzüglich an einen Facharzt für Augenheilkunde überwiesen werden.

Periphere Neuropathie

Im Zusammenhang mit Qarziba wurde über ein gelegentliches Auftreten von peripherer Neuropathie berichtet. Fälle von länger als 4 Tage anhaltender motorischer oder sensorischer Neuropathie müssen untersucht werden, und es sollte ein Ausschluss nicht entzündlicher Ursachen, wie z. B. Krankheitsprogression, Infektionen, metabolische Syndrome und Begleitmedikationen, erfolgen.

Die Behandlung sollte bei Patienten, bei denen eine länger andauernde, objektive und auf die Verabreichung von Dinutuximab beta zurückzuführende Schwäche auftritt, dauerhaft abgesetzt werden. Bei Patienten mit mittelschwerer Neuropathie (Grad 2, motorisch mit oder ohne sensorische Erscheinungen) sollte die Behandlung unterbrochen werden, und eine Wiederaufnahme ist nach Abklingen der neurologischen Symptome möglich.

Zentrale Neurotoxizität

Es liegen Berichte über eine zentrale Neurotoxizität nach der Behandlung mit Qarziba vor. Bei Auftreten einer zentralen Neurotoxizität ist die Infusion sofort zu unterbrechen und eine symptomatische Behandlung des Patienten einzuleiten. Andere Einflussfaktoren wie eine aktive Infektion, eine Metastasierung des Neuroblastoms in das ZNS oder neurotoxische Begleitmedikationen sind auszuschließen.

Die Behandlung mit Dinutuximab beta ist dauerhaft abzusetzen, wenn eine schwere Neurotoxizität, einschließlich einer zentralen Neurotoxizität Grad 3 oder 4 mit einem erheblichen anhaltenden neurologischen Defizit ohne erkennbaren Grund, eine rezidivierende Neurotoxizität Grad 1–3 und/oder ein dauerhaftes neurologisches Defizit sowie ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom aller Grade und eine transverse Myelitis auftreten.

Systemische Infektionen

Es ist wahrscheinlich, dass Patienten aufgrund früherer Therapien immungeschwächt sind. Da sie typischerweise einen zentralen Venenkatheter in situ haben, besteht bei ihnen das Risiko, dass sie eine systemische Infektion entwickeln. Bei Patienten sollten keine Hinweise auf eine systemische Infektion vorliegen, und eine festgestellte Infektion sollte vor Beginn der Behandlung unter Kontrolle sein.

Hämatologische Toxizitäten

Im Zusammenhang mit Qarziba wurde über das Auftreten hämatologischer Toxizitäten, wie z. B. Erythropenie, Thrombozytopenie oder Neutropenie, berichtet. Hämatologische Toxizitäten Grad 4, die sich bis zum Beginn des nächsten Behandlungszyklus mindestens auf Grad 2 oder Ausgangswerte bessern, machen keine Dosisanpassung erforderlich.

Abweichungen der Laborwerte

Es wird empfohlen, die Leberfunktion und die Elektrolyte regelmäßig zu überwachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es besteht ein Risiko für eine indirekt reduzierte Cytochrom P450-Aktivität aufgrund höherer TNF- α - und IL-6-Konzentrationen; daher können Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden.

Kortikosteroide

Aufgrund ihrer immunsupprimierenden Wirkung wird die gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb von 2 Wochen vor dem ersten Behandlungszyklus und bis zu 1 Woche nach dem letzten Behandlungszyklus mit Dinutuximab beta nicht empfohlen; Ausnahmen bilden lebensbedrohliche Erkrankungen bzw. Zustände.

Impfungen

Während der Verabreichung von Dinutuximab beta und bis 10 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus sind Impfungen zu vermeiden, da durch Dinutuximab beta eine Immunstimulation stattfindet und ein mögliches Risiko seltener neurologischer Toxizitäten besteht.

Intravenöse Immunglobulin

Die gleichzeitige Anwendung intravenöser Immunglobuline wird nicht empfohlen, da diese die Dinutuximab beta-abhängige zelluläre Zytotoxizität stören können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zu Schwangeren vor. Es liegen keine Daten aus tierexperimentellen Studien zur Teratogenität oder zur Embryotoxizität vor. Das Ziel (GD2) von Dinutuximab beta wird, insbesondere während der embryofetalen Entwicklung, auf neuronalem Gewebe exprimiert und kann placentagängig sein; daher kann Qarziba den Fetus schädigen, wenn es Schwangeren verabreicht wird.

Qarziba sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zu stillenden Frauen vor. Es ist nicht bekannt, ob Dinutuximab beta in die Muttermilch übergeht. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Qarziba sowie 6 Monate lang nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Dinutuximab beta auf die Fruchtbarkeit beim Menschen sind nicht bekannt. Es wurden keine speziellen Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt; im Rahmen von an Meerschweinchen und Javaneraffen durchgeführten Toxizitätsstudien wurden jedoch keine negativen Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane beobachtet.

Qarziba sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter 6 Monate lang nach Absetzen der Behandlung mit Dinutuximab beta Verhütungsmittel anwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dinutuximab beta hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten während der Behandlung mit Dinutuximab beta kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Dinutuximab beta wurde bei 791 Patienten mit Hochrisiko- sowie rezidiviertem/refraktärem Neuroblastom bewertet, die das Arzneimittel als kontinuierliche Infusion (212) oder als wiederholte tägliche Infusionen (416) erhielten. Es wurde bei den meisten Patienten mit 13-cis-Retinsäure sowie bei 307 Patienten mit IL-2 kombiniert.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Pyrexie (86%) und Schmerzen (57%), die trotz einer Behandlung mit Analgetika auftraten. Andere häufige Nebenwirkungen waren Überempfindlichkeit (74.1%), Erbrechen (55%), Diarrhö (52%), Kapillarlecksyndrom (36%), Anämie (49%), Neutropenie (46%), Thrombozytopenie (42%) und Hypotonie (41%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Aus klinischen Prüfungen berichtete Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt und in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst. Diese Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Art der nach Markteinführung festgestellten Nebenwirkungen stimmt mit den Nebenwirkungen überein, die in klinischen Prüfungen beobachtet wurden.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Die häufigsten Überempfindlichkeitsreaktionen waren Hypotonie (42.2%), Urtikaria (7%) und Bronchospasmus (1%). Außerdem wurde bei 32% der Patienten das Zytokinfreisetzungssyndrom berichtet. Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen traten bei 3,5% der Patienten auf.

Schmerzen

Schmerzen treten typischerweise während der ersten Infusion mit Dinutuximab beta auf und nehmen im Laufe der Behandlungszyklen ab. Am häufigsten haben Patienten über Unterleibsschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen, Rückenschmerzen, Brustkorbschmerzen oder Arthralgie berichtet.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Qarziba 4,5 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|--|---|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektion (einschließlich Pneumonie, Hautinfektion, Herpesvirus-Infektion, Myelitis, Enzephalomyelitis), durch Medizinprodukte hervorgerufene Infektion | Sepsis | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie. | Lymphopenie | disseminierte intravasale Gerinnung, Eosinophilie |
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeit, Zytokinfreisetzungssyndrom | anaphylaktische Reaktion | Serumkrankheit |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Flüssigkeitsretention | verminderter Appetit, Hypoalbuminämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Dehydration | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Agitiertheit, Angst | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | periphere Neuropathie, Krampfanfall, Parästhesie, Schwindel, Tremor | Erhöhter intrakranieller Druck, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom |
| Augenerkrankungen | Mydriasis, Pupillotonie, Augenödem (Augenlid, periorbital) | Ophthalmoplegie, Papillenödem, Akkommodationsstörung, verschwommenes Sehen, Photophobie | |
| Herzkrankungen | Tachykardie | Herzinsuffizienz, Funktionsstörung des linken Ventrikels, Perikarderguss | |
| Gefäßerkrankungen | Hypotonie, Kapillarlecksyndrom | Hypertonie | hypovolämischer Schock, Venenverschlusskrankheit |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Hypoxie, Husten | Bronchospasmus, Dyspnoe, respiratorische Insuffizienz, Lungeninfiltration, Lungenödem, Pleuraerguss, Tachypnoe, Laryngospasmus | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Stomatitis | Übelkeit, Lippenödem, Aszites, Bauchauftreibung, Ileus, trockene Lippen | Enterokolitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | hepatozelluläre Schädigung |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Pruritus, Ausschlag, Urtikaria | Dermatitis (einschließlich exfoliativ), Erythem, trockene Haut, Hyperhidrose, Petechien, Lichtempfindlichkeitsreaktion | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | Muskelspasmen | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Oligurie, Harnretention, Hyperphosphaturie, Hämaturie, Proteinurie | Nierenversagen |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Pyrexie, Schüttelfrost, Schmerzen*, peripheres Ödem, Gesichtsödem | Reaktion an der Injektionsstelle | |
| Untersuchungen | Gewichtszunahme, erhöhte Transaminasen, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut | Gewichtsabnahme, verminderte glomeruläre Filtrationsrate, Hypertriglyzeridämie, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verlängerte Prothrombinzeit, verlängerte Thrombinzeit | |

* umfasst Abdominalschmerz, Schmerzen in den Gliedmaßen, oropharyngeale Schmerzen und Rückenschmerzen, die von > 10 % der Patienten gemeldet wurden. Darüber hinaus wurden andere häufige Schmerzarten gemeldet, wie Arthralgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen im Bewegungsapparat, Knochenschmerzen, Brustkorbschmerzen und Nackenschmerzen.

Kapillarlecksyndrom (CLS)

Insgesamt waren 10 % der CLS-Fälle schwerwiegend (Grad 3–4), und ihre Häufigkeit nahm im Laufe der Behandlungszyklen ab.

Augenprobleme

Hierzu zählten durch das Tragen einer Brille korrigierbare beeinträchtigte Akkommodation des Auges sowie Mydriasis (2 %), periorbitales Ödem und Augenlidödem (3 %), verschwommenes Sehen (3 %) oder Photophobie (3 %); diese Symptome waren in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Außerdem wurde über schwere Augenerkrankungen berichtet, einschließlich Ophthalmoplegie (2 %) und Optikusatrophie.

Periphere Neuropathie

Es wurde sowohl über motorische als auch über sensorische periphere Neuropathien berichtet, und zwar bei insgesamt 9 % der Patienten. Die meisten Ereignisse waren vom Grad 1–2 und klangen wieder ab.

Zentrale Neurotoxizität

Es liegen Berichte über das Auftreten von zentraler Neurotoxizität und schwerer Neurotoxizität, einschließlich eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (0,7 %) und Krampfanfällen (1,7 %), vor.

Sicherheitsprofil mit und ohne IL-2

Durch die Kombination von Qarziba mit IL-2 wird das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Vergleich zur Anwendung von Qarziba ohne IL-2 erhöht, insbesondere im Hinblick auf Pyrexie (94 % vs. 80 %), CLS (45 % vs. 20 %), Schmerzen im Zusammenhang mit Dinutuximab beta (70 % vs. 62 %), Hypotonie (44 % vs. 27 %) und periphere Neuropathie (9 % vs. 5 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

Belgien:

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
www.afmps.be
Abteilung Vigilanz:
Website: www.notifierunefettindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente

(Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website : www.guichet.lu/pharmakovigilanz anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung mit Dinutuximab beta berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und es sollte gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01FX06

Wirkmechanismus

Dinutuximab beta ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen den Kohlenhydratanteil von Disialogangliosid 2 (GD2) gerichtet ist, das auf Neuroblastomzellen überexprimiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde gezeigt, dass Dinutuximab beta *in vitro* an Neuroblastom-Zelllinien bindet, die bekanntermaßen GD2 exprimieren. Außerdem wurde gezeigt, dass es sowohl eine komplementabhängige Zytotoxizität (CDC) als auch eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) induziert. Dinutuximab beta vermittelt in Gegenwart von menschlichen Effektorzellen, einschließlich peripherer mononukleärer Blutzellen und Granulozyten von normalen menschlichen Spendern, die Lyse von menschlichen Neuroblastom- und Melanomzelllinien in dosisabhängiger Weise. Darüber hinaus zeigten *In-vivo*-Studien, dass Dinutuximab beta die Bildung von Lebermetastasen in einem syngenen Lebermetastasen-Mausmodell unterdrücken kann.

Die mit Dinutuximab beta assoziierte Neurotoxizität ist wahrscheinlich auf die Induktion von mechanischer Allodynie zurückzuführen, die möglicherweise durch die Reaktivität von Dinutuximab beta mit dem GD2-Antigen, das sich auf der Oberfläche von peripheren Nervenfasern und/oder Myelin befindet, vermittelt wird.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Dinutuximab beta wurde im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht, in der die Verabreichung von Dinutuximab beta mit oder ohne IL-2 als Erstlinientherapie von

Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom verglichen wurde; außerdem erfolgte eine Bewertung der Wirksamkeit in zwei einarmigen Studien im Hinblick auf rezidierte/refraktäre Erkrankungen.

Rezidierte und refraktäre Patienten

Im Rahmen eines „Compassionate Use“-Programms (Studie 1) erhielten 54 Patienten 10 mg/m²/Tag Dinutuximab beta, verabreicht durch eine kontinuierliche 10-tägige intravenöse Infusion im Rahmen eines 5-wöchigen Behandlungszyklus und gleichzeitig mit subkutan verabreichtem IL-2 (6 × 10⁶ IE/m²/Tag, verabreicht an den Tagen 1–5 und 8–12 eines jeden Behandlungszyklus), gefolgt von einer Behandlung mit oraler 13-cis-Retinsäure (160 mg/m²/Tag über 14 Tage pro Zyklus).

Dasselbe Behandlungsschema wurde in einer Phase-II-Studie (Studie 2) angewendet, in die 44 Patienten aufgenommen wurden.

Im Allgemeinen litten diese 98 Patienten an primären refraktären Neuroblastomen (40) oder rezidierten Neuroblastomen (49). Weitere 9 Patienten wurden nach Erstlinientherapie aufgenommen. Es handelte sich um 61 männliche und 37 weibliche Patienten im Alter von 1 bis 26 Jahren (Median 5 Jahre). Bei den Meisten lautete die Erstdiagnose auf eine Erkrankung im INSS-Stadium 4 ohne MYCN-Amplifikation (16 % der Patienten wiesen MYCN-amplifizierte Tumoren auf, und bei 14 % lag diese Information nicht vor). Die meisten Patienten mit rezidivierter Erkrankung wurden nach ihrem ersten Rezidiv aufgenommen, und die mediane Zeit von der Diagnose bis zum ersten Rezidiv betrug ungefähr 14 Monate. Die Behandlung der Erkrankung vor der Immuntherapie umfasste ein intensives Chemotherapieschema, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (ASCT), Strahlentherapie und operativem Eingriff. Zu Studienbeginn wiesen 72 Patienten eine messbare Erkrankung auf, und bei 26 Patienten war keine Erkrankung nachweisbar.

Die Überlebensraten (ereignisfreies Überleben, Gesamtüberleben) werden in Tabelle 1 nach Art der Erkrankung aufgeführt. Die allgemeine Ansprechrate (vollständiges Ansprechen plus teilweises Ansprechen) betrug bei Patienten mit Erkrankungsanzeichen zu Studienbeginn 36 % (95%-Konfidenzintervall [25; 48]) und war bei Patienten mit refraktärer Erkrankung (41 % [23; 57]) günstiger als bei Patienten mit rezidivierter Erkrankung (29 % [15; 46]).

Erstlinienpatienten, die eine autologe Stammzelltransplantation erhielten

In Studie 3 wurden Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom aufgenommen, nachdem sie eine Induktions-Chemotherapie erhalten und

Tabelle 1: Ereignisfreies Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS) bei rezidierten und refraktären Patienten

| | | Studie 1 N = 29 | Studie 2 N = 19 | Studie 1 N = 15 | Studie 2 N = 25 |
|-----|---------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| | | Rezidierte Patienten | | Refraktäre Patienten | |
| EFS | 1 Jahr | 45 % | 42 % | 58 % | 60 % |
| | 2 Jahre | 31 % | 37 % | 29 % | 56 % |
| OS | 1 Jahr | 90 % | 74 % | 93 % | 100 % |
| | 2 Jahre | 69 % | 42 % | 70 % | 78 % |

zumindest ein partielles Ansprechen erreicht hatten, gefolgt von myeloablativer Therapie und Stammzelltransplantation. Patienten mit progredienter Erkrankung wurden ausgeschlossen. Dinutuximab beta wurde im Rahmen eines 5-wöchigen Behandlungszyklus an 5 aufeinanderfolgenden Tagen über eine 8-stündige intravenöse Infusion mit einer Dosis von 20 mg/m²/Tag verabreicht und mit 13-cis-Retinsäure mit oder ohne zusätzlichem subkutanen IL-2 in denselben Dosierungen wie in den vorherigen Studien kombiniert.

Insgesamt 370 Patienten wurden randomisiert und erhielten eine Behandlung. Dieses Kollektiv umfasste 64 % männliche und 36 % weibliche Patienten mit einem medianen Alter von 3 Jahren (0,6 bis 20); 89 % wiesen einen Tumor im INSS-Stadium 4 auf, und MYCN-Amplifikation wurde in 44 % der Fälle berichtet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein ereignisfreies Überleben (EFS) von 3 Jahren; der sekundäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Die EFS- und OS-Raten werden in Tabelle 2 und 3 unten entsprechend den Erkrankungsanzeichen zu Studienbeginn aufgeführt.

Bei Patienten ohne Erkrankungsanzeichen zu Studienbeginn verbesserte die zusätzliche Gabe von IL-2 nicht das EFS und das OS.

Immunogenität

In 3 klinischen Studien traten bei 57,1 % (112/196) der Patienten Antikörper gegen den Wirkstoff (ADA, *anti-drug antibodies*) auf. Die Patienten wurden als ADA-positiv eingestuft, weil sie im Verlauf der Behandlung mindestens eine messbare ADA-Reaktion zeigten. In 2 Studien wurde bei 63,5 % (54/85) der ADA-positiven Patienten eine neutralisierende Antikörperaktivität beobachtet. Es zeigte sich ein allgemeiner Trend zu einer niedrigeren Dinutuximab-beta-Konzentration mit steigendem ADA-Titer (niedrig, mittel und hoch). Bei 16,8 % (33/196) der Patienten mit einem hohen ADA-Titer wirkte sich die Verringerung der

Dinutuximab-beta-Konzentration auf das pharmakodynamische Ansprechen aus. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten ist es nicht möglich, einen quantitativen Zusammenhang zwischen dem ADA-Titer und den Auswirkungen auf die Wirksamkeit zu bestimmen.

Es wurden keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen der ADA-Reaktion und relevanten ausgewählten Sicherheitsereignissen beobachtet.

Unter dem Gesichtspunkt der Wirksamkeit und Sicherheit besteht kein Grund, die Behandlung auf der Grundlage der gemessenen ADA-Reaktionen anzupassen oder abzubrechen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Qarziba eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Neuroblastom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aus ethischen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dinutuximab beta wurde mit Kurzzeitinfusionen (fünf Tage mit achtstündigen Infusionen mit 20 mg/m²/Tag) und Langzeitinfusionen (zehn Tage mit Dauerinfusion mit 100 mg/m²) untersucht.

Resorption

Dinutuximab beta wird als intravenöse Infusion gegeben. Die maximale Konzentration (Mittelwert (± SD)) am Ende der Langzeitinfusion betrug 11,2 (± 3,3) mg/l. Andere Arten der Anwendung wurden nicht untersucht.

Verteilung

Der Populationsmittelwert (± SD) für das zentrale Verteilungsvolumen wurde auf 2,04 (± 1,05) l und für das periphere Verteilungsvolumen auf 2,65 (± 1,01) l geschätzt.

Biotransformation

Der Metabolismus von Dinutuximab beta ist nicht untersucht worden. Es wird erwartet, dass Dinutuximab beta als Protein durch ubiquitäre proteolytische Enzyme zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Die Clearance nach der Langzeitinfusion betrug 0,72 (± 0,24) l/d/m². Das Akkumulationsverhältnis für C_{max} betrug 1,13 (± 0,54) nach 5 Behandlungszyklen mit Langzeitinfusionen (Mittelwert (+ SD)). Die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) betrug 8,7 (± 2,6) Tage (Mittelwert (+ SD)). Die Clearance von Dinutuximab beta erhöhte sich bei hohen Antikörpertitern gegen das Arzneimittel unabhängig von der neutralisierenden Aktivität. (Siehe Immunogenität in Abschnitt 5.1).

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Variationen der Dosis der ersten Infusion in Studie 2 zeigte sich ein dosisproportionaler Anstieg der Exposition (AUC_∞) bis zur empfohlenen Dosis von 100 mg/m² pro Behandlungszyklus über 10 Tage.

Besondere Patientengruppen

Das Alter der Patienten reichte von 1 bis 27 Jahren (Median 6 Jahre). Das Körpergewicht lag zwischen 9 und 75 kg (Median 18,5 kg) und die Körperoberfläche reichte von 0,44 bis 1,94 m² (Median 0,75 m²). Anhand der Daten von 224 Patienten aus vier Studien (30 Patienten mit Kurzzeitinfusion, 194 Patienten mit Langzeitinfusion) wurde ein populationspharmakokinetisches Modell mit zwei Kompartimenten für die Elimination erster Ordnung aus dem zentralen Kompartiment entwickelt. Die Volumen- und Clearance-Parameter stiegen in allen Bereichen mit zunehmender Körpergröße an. Körpergewicht und ADA-Titer waren Kovariaten für die Clearance, während Körpergewicht, Alter und die gleichzeitige Anwendung von IL-2 Kovariaten für das Verteilungsvolumen waren.

Alter

Die populationspharmakokinetischen Analysen zeigten eine vergleichbare Exposition gegenüber Dinutuximab beta bei Patienten aller untersuchten Altersgruppen bei einer Dosierung von 100 mg/m².

Geschlecht

Die populationspharmakokinetische Analyse mit 89 weiblichen (40%) und 135 männlichen (60%) Patienten zeigte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Dinutuximab beta.

Tabelle 2: Raten des ereignisfreien Überlebens (EFS) und des Gesamtüberlebens (OS) [95%-Konfidenzintervall] bei Patienten ohne Erkrankungsanzeichen zu Studienbeginn (vollständiges Ansprechen auf Erstbehandlung)

| Wirksamkeit | ohne IL-2 N = 104 | | | mit IL-2 N = 107 | | |
|-------------|----------------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|
| | 1 Jahr | 2 Jahre | 3 Jahre | 1 Jahr | 2 Jahre | 3 Jahre |
| EFS | 77 % [67; 84] | 67 % [57; 75] | 62 % [51; 71] | 73 % [63; 80] | 70 % [60; 77] | 66 % [56; 75] |
| OS | 89 % [81; 94] | 78 % [68; 85] | 71 % [60; 80] | 89 % [81; 93] | 78 % [68; 85] | 72 % [61; 80] |

Tabelle 3: Raten des ereignisfreien Überlebens (EFS) und des Gesamtüberlebens (OS) [95%-Konfidenzintervall] bei Patienten mit Erkrankungsanzeichen zu Studienbeginn (kein vollständiges Ansprechen auf Erstbehandlung)

| Wirksamkeit | ohne IL-2 N = 73 | | | mit IL-2 N = 76 | | |
|-------------|---------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | 1 Jahr | 2 Jahre | 3 Jahre | 1 Jahr | 2 Jahre | 3 Jahre |
| EFS | 67 % [55; 76] | 58 % [45; 69] | 46 % [33; 58] | 72 % [60; 81] | 62 % [49; 72] | 54 % [41; 65] |
| OS | 83 % [72; 90] | 73 % [61; 82] | 54 % [40; 66] | 86 % [75; 92] | 71 % [58; 80] | 63 % [50; 74] |

Ethnie

Da die Population für die PK-Analyse überwiegend europäisch war (92,9%), wurde die ethnische Abstammung als potenzielle PK-Kovariate nicht formell untersucht.

Körpergewicht

Die Dosierung auf der Grundlage der Körperoberfläche ermöglicht eine einheitliche Exposition in allen Populationen.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formellen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Die Nierenfunktion war keine signifikante Kovariate in populationspharmakokinetischen Analysen, die Patienten mit normaler Nierenfunktion und leichter Nierenfunktionsstörung einschlossen.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formellen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Bei Patienten mit ALT > 3 × ULN war die Pharmakokinetik vergleichbar mit der von Patienten mit ALT ≤ 3 × ULN.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Allgemeine Toxizität**

Dinutuximab beta wurde männlichen und weiblichen jugendlichen Meerschweinchen sowie männlichen und weiblichen jungen Javaneraffen im Rahmen von Schemata mit wiederholter Dosisgabe verabreicht, bei denen die empfohlene klinische Dosis überschritten wurde. Beachtenswerte Ergebnisse waren Veränderungen (Verringerung) des Thymusgewichts sowie Veränderungen des Knochenmarks (Atrophie, die die myeloiden und erythroiden Vorläuferzelllinien betraf). Die Veränderungen des Knochenmarks fielen geringfügig bis hochgradig aus und klangen nach Absetzen der Gabe wieder ab. Bei Affen wurden keine Auswirkungen auf die kardiovaskulären Funktionen (EKG, Blutdruck) beobachtet.

Sonstige

Es wurden keine präklinischen Studien zur Beurteilung der potenziellen Kanzerogenität, der Genotoxizität oder der Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität von Dinutuximab beta durchgeführt. Im Rahmen von Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosisgabe an Meerschweinchen und Javaneraffen wurden bei Expositionshöhen, die über den klinischen Werten lagen, keine negativen Wirkungen von Dinutuximab beta auf die Fortpflanzungsorgane beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Histidin
 Saccharose
 Polysorbat 20
 Wasser für Injektionszwecke
 Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:
 4 Jahre

Verdünnte Lösung (Infusionslösung)

Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde für bis zu 48 Stunden bei 25 °C (50-ml-Spritze) und für bis zu 7 Tage bei 37 °C (250-ml-Infusionsbeutel) nachgewiesen, nachdem das Arzneimittel insgesamt 72 Stunden lang in einem Kühlschrank (2 °C–8 °C) gelagert wurde (siehe Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen im Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders; sie betragen in der Regel nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas Typ I (6 ml) mit einem Halobutyl-Gummistopfen und einer Flip-off-Bördelkappe aus Aluminium, die ein extrahierbares Mindestvolumen von 4,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält.

Jeder Umkarton enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Die Lösung darf keiner direkten Sonneneinstrahlung und keiner Hitze ausgesetzt werden.

Die patientenspezifische tägliche Dosis Qarziba wird auf der Grundlage der Körperoberfläche berechnet (siehe Abschnitt 4.2). Qarziba ist unter aseptischen Bedingungen mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Infusionslösung, die 1 % Humanalbumin enthält (z. B. 5 ml Humanalbumin 20 % pro 100 ml Natriumchloridlösung) auf die patientenspezifische Konzentration/Dosis zu verdünnen.

Bei kontinuierlichen Infusionen kann die Infusionslösung täglich frisch oder in ausreichender Menge für bis zu 5 Tage kontinuierlicher Infusion hergestellt werden. Die tägliche Dosis beträgt 10 mg/m². Die Menge der täglich zu infundierenden Lösung (innerhalb eines Behandlungszyklus von 10 aufeinanderfolgenden Tagen) sollte 48 ml betragen; dies entspricht 240 ml für eine 5-Tages-Dosis. Es wird empfohlen, 50 ml Lösung in einer 50-ml-Spritze oder 250 ml Lösung in einem für die eingesetzte Infusionspumpe geeigneten Infusionsbeutel herzustellen, d. h. einen Überschuss von 2 ml (Spritze) bzw. 10 ml (Infusionsbeutel), um den Totvolumina der Infusionssysteme Rechnung zu tragen.

Bei täglich wiederholten 8-stündigen Infusionen beträgt die tägliche Dosis 20 mg/m², und die berechnete Dosis sollte in 100 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), die 1 % Humanalbumin enthalten, verdünnt werden.

Die Infusionslösung ist über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter zu verabreichen. Weitere gleichzeitig intravenös verabreichte Substanzen sind über einen separaten Infusionskatheter zu verabreichen. Das Behältnis ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel zu überprüfen. Es wird empfohlen, während der Infusion einen 0,22-Mikrometer-Inline-Filter zu verwenden.

Für kontinuierliche Infusionen kann ein beliebiges Medizinprodukt, das für die Infusion mit einer Rate von 2 ml pro Stunde geeignet ist, eingesetzt werden, z. B. Infusionsspritzenpumpen/Perfusoren oder elektronische tragbare Infusionspumpen. Es gilt zu beachten, dass elastomere Pumpen in Kombination mit Inline-Filtern nicht als geeignet betrachtet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Netherlands B.V.
 Beechavenue 54,
 1119PW Schiphol-Rijk
 Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1191/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 08. Mai 2017
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

10/2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt

